

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 juillet 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/056881 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/215, 9/20, 9/28

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00245

(22) Date de dépôt international :
22 janvier 2002 (22.01.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/00833 22 janvier 2001 (22.01.2001) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **LABORATOIRES FOURNIER SA** [FR/FR]; 9 rue Petitot, F-21000 Dijon (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
BLOUQUIN, Pascale [FR/FR]; 1 Allée Roger Renard, F-21240 Talant (FR). **REGINAULT, Philippe** [FR/FR]; 13 rue de Provence, F-21121 Fontaine les Dijon (FR).

(74) Mandataires : **HUBERT, Philippe** etc.; Cabinet Beau de Lomenie, 158, rue de l'Université, F-75340 Cedex 07 Paris (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT (modèle d'utilité), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (modèle d'utilité), DE (modèle d'utilité), DK (modèle d'utilité), DM, DZ, EC, EE (modèle d'utilité), ES, FI (modèle d'utilité), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (modèle d'utilité), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: FENOFIBRATE TABLETS

(54) Titre : COMPRIMES DE FENOFIBRATE

(57) **Abstract:** The invention concerns a novel galenic formulation of fenofibrate for oral administration and its method of preparation. The invention is characterised in that it consists of a tablet obtained by compressing a mixture comprising: a) a granular material containing: 1 to 5 % of a surfactant, micronized fenofibrate, at least a solid support selected among starch, cellulose or their derivatives, except C₁₂ disaccharides; said granular material being obtained by granulating the mixture using an aqueous polyvinylpyrrolidone solution; b) crosslinked polyvinylpyrrolidone; c) optionally flow or lubricating agents, the amount of fenofibrate being more than 50 wt. %, expressed relative to the tablet weight. The invention is useful for treating hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.

(57) **Abrégé :** La présente invention a pour objet une nouvelle formulation galénique du fénofibrate administrable par voie orale ainsi que son procédé de préparation. Selon l'invention, il s'agit d'un comprimé obtenu par compression d'un mélange comprenant: a) un granulat contenant: 1 à 5 % d'un agent tensioactif; du fénofibrate micronisé; au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂; ledit granulat étant obtenu par granulation du mélange à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone b) de la polyvinylpyrrolidone réticulée; c) éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification, la quantité de fénofibrate étant supérieure à 50 % en poids, exprimé par rapport au poids du comprimé. Application: traitement des hypercholestérolémies et des hypertriglycéridémies.



WO 02/056881 A1

Nouveaux comprimés de fénofibrate

La présente invention concerne une nouvelle formulation galénique du fénofibrate administrable par voie orale, son procédé d'obtention ainsi que les médicaments fabriqués à partir de ces formulations.

5 Le fénofibrate (DCI) de la famille des fibrates est un principe actif de médicament connu depuis de nombreuses années en raison de son efficacité pour diminuer les taux de triglycérides et de cholestérol dans le sang. De ce fait, le fénofibrate est largement prescrit dans de nombreux pays quand il est nécessaire de diminuer le risque athérogène.

10 On sait également que, pour obtenir un effet hypocholestérolémiant satisfaisant, il est souhaitable de maintenir un taux circulant d'acide fénofibrique (qui est le métabolite actif du fénofibrate) de l'ordre de 6 à 10 mg/l. Un tel taux est notamment obtenu avec une dose unitaire de fénofibrate de 300 mg en gélule (cf. Drugs 40 (2) p 260-290 (1990)).

15 On sait aussi qu'il existe des variations importantes des taux circulants en fonction des pathologies observées chez les patients. D'une façon générale pour tous les médicaments, il est préférable de maintenir un taux circulant du métabolite actif nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique recherché tout en faisant absorber au patient une quantité minimale de principe actif. C'est pourquoi, on recherche des formulations
20 présentant la plus haute biodisponibilité possible afin d'optimiser la posologie et de limiter d'éventuels effets secondaires du principe actif.

Compte tenu de ces éléments, on comprend que la formulation galénique d'un principe actif absorbé par voie orale présente une grande
25 importance pour obtenir l'effet thérapeutique dans des conditions optimales.

Le fénofibrate a été commercialisé à l'origine sous forme de gélules dosées à 100 mg de principe actif, avec une posologie de 3 gélules par jour, puis sous forme de gélules dosées à 300 mg de principe actif,
30 prescrites à raison d'une gélule par jour. Les études mentionnées précédemment font état, après administration d'une gélule dosée à 300 mg à des volontaires sains, de taux circulant d'acide fénofibrique maximum d'environ 6 à 9 mg/l et d'une aire sous courbe de 145 à 170 mg/l.h.

35 Une autre formulation divulguée dans le document EP 330 532, et commercialisée en France sous la marque LIPANTHYL® 200M, résulte d'un

procédé consistant à comicroniser le fénofibrate avec un composé tensioactif solide de façon à obtenir un mélange intime et finement divisé des deux produits. Ce type de formulation permet de réduire la posologie à 200 mg/jour en une seule prise pour obtenir des concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique très proches de celles obtenues avec une prise de 300 mg de fénofibrate non co-micronisé (Journal International de Médecine (1991) n° 206 p 48-50). Cette formulation présente une biodisponibilité améliorée de l'ordre de 30 %, par rapport à la formulation d'origine.

Un autre type de formulation a été proposé dans le document FR 2 494 112. Il s'agit ici de microgranules dans lesquelles un noyau neutre, constitué de saccharose et d'amidon, est enrobé de fénofibrate micronisé puis recouvert d'une couche de protection microporeuse. La posologie préconisée, dans ce cas, est de 250 mg/jour, ce qui correspond à une biodisponibilité intermédiaire par rapport aux formulations précédentes.

On connaît également, par le document EP 757 911 un procédé de préparation d'une formulation de fénofibrate consistant à réaliser une solution du principe actif dans l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol et à conditionner cette solution dans des capsules molles. Selon les résultats mentionnés dans ce document, l'administration de 100 mg/jour de fénofibrate permettrait d'obtenir les concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique requises pour assurer l'efficacité du médicament. En d'autres termes, cette formulation présenterait une biodisponibilité double de celle de la formulation décrite dans le document EP 330 532. Une telle formulation soulève toutefois le problème résultant de l'administration en quantité relativement importante du solvant par voie orale. En effet, selon les formulations décrites, la prise de 100 mg de fénofibrate correspond à la prise simultanée de 1500 mg d'un éther du diéthylèneglycol. Or, le fénofibrate étant un hypolipédiant destiné à être prescrit sur des périodes prolongées, l'utilisation d'une telle formulation reviendrait à faire absorber quotidiennement et régulièrement au patient 1,5 g d'un éther du diéthylèneglycol dont les effets biologiques ne sont pas totalement neutres (cf. Food Cosmet. Toxicol. (1968) 6 (6) p689-705 ; Arzneim. Forsch (1978) 28(9) p 1571-1579 ; Occup. Hyg. (1996), 2 (1-6, Proceedings of the Int. Symposium on Health Hazards of glycol Ethers, 1994), 131-151).

Le document WO 00/57918 propose également une formulation de fénofibrate en solution sous la forme d'un préconcentré destiné à former une émulsion en présence d'une phase aqueuse, et par conséquent dans l'estomac du patient après administration. Ce type de formulation
5 nécessite cependant l'utilisation de capsules étanches et résistantes à la matière huileuse.

Le document WO 00/30615 propose aussi une formulation liquide de fénofibrate constituée de particules micronisées de fénofibrate maintenues en suspension dans un liquide en présence de tensioactifs.

10 On connaît également, selon 5^{ème} Congrès Intern. Technol. Pharm. Vol. 3 (1989) p 190-199, une formulation se présentant sous la forme d'une solution de fénofibrate dans le diméthylisosorbide en mélange avec un agent dispersant. Selon les essais mentionnés, on obtient essentiellement une biodisponibilité qui est beaucoup moins dépendante
15 de la présence d'aliments dans le milieu gastrique, ce qui constitue déjà un progrès par rapport à la forme classique en gélules pour lesquelles la biodisponibilité serait variable de 26 % à jeun à 89 % après repas.

Une formulation proche de la précédente est proposée dans le document EP 904 781, qui préconise de préparer un co-fondu de
20 fénofibrate et d'un dispersant solide tel que la croscarmellose ou la polyvinylpyrrolidone.

Selon le document CA 2253 769, le fénofibrate est formulé sous forme d'un co-précipité avec un excipient soluble dans l'eau, tel que notamment l'hydroxypropylméthylcellulose. Le procédé de fabrication d'un
25 tel co-précipité nécessite toutefois l'utilisation de solvants organiques qui doivent être parfaitement éliminés dans le produit fini et qui posent également des problèmes de sécurité pendant le séchage par atomisation. Une formulation proche de celle-ci est décrite dans le document EP 761208.

30 On connaît également, par le document CA 2270 306 des gélules ou des comprimés contenant du fénofibrate co-micronisé avec du lactose, qui présentent une biodisponibilité améliorée du principe actif par comparaison avec une formulation dans laquelle le fénofibrate serait micronisé seul, puis mélangé avec du lactose.

35 On a également décrit d'autres formes sèches en gélules de fénofibrate comme par exemple dans le document EP 793 958 qui propose

de mélanger le fénofibrate avec de la PVP (polyvinylpyrrolidone), de la PVP réticulée et éventuellement d'autres excipients, de granuler le mélange ainsi obtenu avec une solution d'un agent tensioactif, puis de sécher le granulé que l'on met en gélules ; ou encore dans le document
5 FR 2783 421 qui, selon un procédé très proche du précédent, préconise de microniser le fénofibrate, de le granuler en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible puis de sécher le granulat ainsi obtenu, lequel peut être ensuite mélangé à d'autres excipients puis mis en gélules.

10 Par ailleurs, on connaît par le document FR 2 758 459 une composition sous forme de granulés ou de comprimés dans lesquels le fénofibrate, sous forme micronisée, est associé à un polymère hydrophile (notamment la polyvinylpyrrolidone) et éventuellement à un tensioactif. Les résultats obtenus avec un granulé conforme à cette formulation
15 contenant un tensioactif, montrent une dissolution plus rapide du fénofibrate dans des tests de laboratoire. Une étude pharmacocinétique comparative montre également une biodisponibilité améliorée, notamment en considérant les paramètres de la concentration plasmatique en acide fénofibrique et de l'aire sous courbe.

20 Cette dernière formulation peut être présentée sous forme de comprimés, mais dans ce cas, les comprimés en résultant présentent un poids unitaire d'environ 750 mg pour un dosage de 160 mg de fénofibrate. De tels comprimés, en raison de leur dimension relativement importante, sont difficiles à administrer, ce qui en limite l'intérêt.

25 D'une façon générale, on sait que la forme comprimée est plus avantageuse que la forme en gélules dans la mesure où :

- d'une part, à poids égal, un comprimé est de dimension plus réduite qu'une gélule ; et
- d'autre part, les cadences de production industrielle des
30 comprimés sont plus élevées que celles des formes en gélules, ou encore en capsules molles.

De plus, la forme comprimé évite l'utilisation de matières premières d'origine animale telle que la gélatine qui est le constituant essentiel des gélules.

35 Dans ces conditions, la présente invention a pour but de résoudre le problème technique consistant en la fourniture d'une nouvelle

formulation du fénofibrate présentant une bonne biodisponibilité et qui permette de réaliser des comprimés de dimension réduite, plus faciles à administrer que ceux décrits dans l'état de la technique et notamment dans le document FR 2 758 459.

5 On a plus particulièrement cherché une formulation contenant une quantité réduite d'excipients, tout en conservant une aptitude à former des comprimés réalisables à l'échelle industrielle et présentant de bonnes caractéristiques de résistance à l'écrasement et de friabilité, ainsi qu'une bonne biodisponibilité.

10 Il a ainsi été découvert qu'il était possible d'atteindre cet objectif et, contrairement à l'enseignement de l'art antérieur, d'obtenir des comprimés renfermant plus de 50 % en poids de principe actif et présentant une biodisponibilité équivalente à celle des gélules commerciales contenant un comicronisat de fénofibrate et d'un tensioactif solide.

15 Ainsi, selon un premier aspect, l'invention a pour objet une composition pharmaceutique sous forme d'un comprimé administrable par voie orale susceptible d'être obtenu par compression d'un mélange comprenant :

a) un granulat contenant :

- 20 - 1 à 5 % d'un agent tensioactif ;
- du fénofibrate micronisé
- au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂ ;
ledit granulat étant obtenu par granulation du mélange à l'aide
25 d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone

b) de la polyvinylpyrrolidone réticulée

c) éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification,
la quantité de fénofibrate étant supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé.

30 Une telle formulation permet de résoudre le problème technique précité de façon particulièrement avantageuse puisqu'elle conduit à des comprimés réalisables industriellement, présentant d'excellentes caractéristiques de résistance à l'écrasement et de friabilité et ayant une taille suffisamment petite pour être acceptée par les patients, ce qui est
35 particulièrement important dans le cadre d'un traitement hypocholestérolémique de longue durée.

Par ailleurs, les comprimés obtenus montrent d'une façon inattendue une biodisponibilité équivalente à celle des gélules contenant le principe actif sous forme comicronisée avec l'agent tensio-actif.

Selon une forme préférée de réalisation de l'invention, l'agent tensioactif précité est solide et se présente sous forme d'un comicronisat avec le fénofibrate.

Selon une autre forme de réalisation préférée de l'invention, l'agent tensioactif précité est introduit dans le granulat dans la solution de granulation avec la polyvinylpyrrolidone.

Selon une caractéristique particulière de l'invention, le comprimé contient entre 50 et 250 mg de fénofibrate.

Selon une autre caractéristique particulière de l'invention, l'agent tensio-actif solide précité est le laurylsulfate de sodium.

Selon une autre caractéristique particulière, l'un des excipients solides précités est l'amidon prégélatinisé, qui est présent en une quantité en poids de 15 à 40 % du poids du fénofibrate.

Selon encore une autre caractéristique particulière, l'un des excipients est la cellulose microcristalline, qui est présent en une quantité en poids de 5 à 30 % du poids du fénofibrate.

Selon une autre forme de réalisation actuellement préférée de l'invention, le comprimé précité présente un enrobage constitué par une pellicule d'un vernis de protection contre l'humidité, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

Selon un deuxième aspect, l'invention a pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique de fénofibrate sous forme d'un comprimé administrable par voie orale tel que décrit précédemment.

Selon un premier mode de réalisation, ce procédé est essentiellement caractérisé en ce qu'il comprend :

- la comicronisation d'une quantité efficace de fénofibrate et d'un agent tensio-actif solide, lequel est utilisé en une quantité comprise entre 1 et 5 % en poids rapportée au poids du fénofibrate ;

- le mélange sous forme de poudres, du produit ainsi obtenu avec au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂ ;

- la granulation du mélange de poudres ainsi obtenu à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone ;

- le mélange du granulat ainsi obtenu avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée et éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification ; étant précisé que la quantité de fénofibrate est supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé ;

5 - la compression du mélange ainsi réalisé ; et

- éventuellement, le pelliculage du comprimé ainsi obtenu par un vernis protecteur, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

Selon un second mode de réalisation, ce procédé est essentiellement caractérisé en ce qu'il comprend :

10 - le mélange, sous forme de poudres, de fénofibrate micronisé avec au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂ ;

- la granulation du mélange de poudres ainsi obtenu à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone et d'un agent tensioactif, ledit agent tensioactif étant en une quantité comprise entre 1 et 5 % en poids par rapport au poids du fénofibrate;

15 - le mélange du granulat ainsi obtenu avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée et éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification ; étant précisé que la quantité de fénofibrate est supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé ;

20 - la compression du mélange ainsi réalisé ; et

- éventuellement, le pelliculage du comprimé ainsi obtenu par un vernis protecteur, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

25 **Description détaillée**

Selon l'invention, on propose donc une nouvelle forme galénique du fénofibrate, administrable par voie orale, sous forme d'un comprimé, telle que définie précédemment, laquelle est obtenue par compression d'une formulation nouvelle.

30 Cette formulation constituée du granulat précité en mélange avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée, présente une bonne aptitude à la compression et permet d'obtenir de façon particulièrement originale des comprimés de taille réduite contenant plus de 50 % en poids de principe actif. Ainsi, il est possible selon l'invention de réaliser un comprimé
35 présentant un poids unitaire inférieur à 400 mg pour une posologie de 200 mg de fénofibrate en une seule administration.

Selon l'invention, le fénofibrate est tout d'abord micronisé seul ou comicronisé avec un agent tensioactif solide de façon à obtenir une poudre dont la granulométrie moyenne est de préférence inférieure à 30 μm et de préférence encore inférieure à 10 μm . Plus précisément, dans
5 le cas d'une comicronisation, le fénofibrate cristallisé et l'agent tensioactif solide en poudre sont mélangés puis le mélange est broyé dans un microniseur, par exemple selon la technologie décrite dans le document EP 330 532 en permettant ainsi d'obtenir un mélange intime des deux constituants et d'améliorer sensiblement la biodisponibilité du fénofibrate.
10 La micronisation du fénofibrate ou du mélange fénofibrate-agent tensioactif est effectuée avantageusement dans un microniseur à jet d'air, qui permet d'obtenir une poudre dont la taille moyenne des particules est de l'ordre de 5 à 10 μm sans échauffement des produits.

Dans le cas de la comicronisation du mélange fénofibrate/agent
15 tensioactif, la quantité de tensioactif solide est de l'ordre de 1 à 5 % de la quantité de fénofibrate, et préférentiellement de l'ordre de 3 à 4 %. De façon pratique, on choisit un agent tensioactif solide, ionique ou non ionique. Parmi les agents tensioactifs susceptibles d'être utilisés, on préfère le laurylsulfate de sodium. Le fénofibrate et l'agent tensioactif
20 comicronisés sont ensuite mélangés avec au moins un excipient pulvérulent, et le mélange est granulé de préférence à l'aide d'une solution de polyvinylpyrrolidone dans l'eau.

Dans le cas de l'utilisation de fénofibrate micronisé seul, celui-ci est mélangé avec au moins un excipient pulvérulent et l'agent tensioactif
25 (également utilisé en une quantité de l'ordre de 1 à 5 % en poids, exprimée par rapport au poids du fénofibrate) est introduit préférentiellement en solution avec la polyvinylpyrrolidone dans l'eau du liquide de granulation. Ce mode de préparation est appliqué notamment pour un agent tensioactif liquide ou visqueux, comme par exemple les
30 polysorbates ou les esters d'acides gras à chaîne moyenne.

Parmi les excipients pulvérulents susceptibles d'être utilisés dans le cadre de l'invention, on préfère l'amidon et/ou la cellulose ou leurs dérivés, comme, par exemple, la carboxyméthylcellulose, à l'exception des disaccharides en C_{12} . L'amidon prégélatinisé qui est un bon agent de
35 désintégration et la cellulose microcristalline qui permet d'obtenir une

bonne cohésion et de réduire les risques de clivage du comprimé sont particulièrement préférés.

A l'inverse de l'enseignement de l'art antérieur le plus proche, le comprimé selon l'invention ne contient pas de disaccharides en C₁₂, en particulier de lactose qui est souvent présent dans les formulations connues de comprimés. Il a été découvert, de façon inattendue que, dans le cas d'un comprimé à base de fénofibrate, le remplacement du lactose par des excipients pulvérulents convenablement choisis permettait d'améliorer la biodisponibilité du principe actif tout en diminuant sensiblement la quantité des excipients nécessaires et d'obtenir ainsi, de façon tout à fait avantageuse un comprimé plus petit.

D'une façon préférée, ces excipients sont ajoutés en une quantité totale correspondant à environ 30 à 70 %, et préférentiellement 45 à 55 %, du poids de fénofibrate, chacun des excipients, considéré indépendamment, étant présent en une quantité comprise entre 5 et 40 %, préférentiellement entre 10 et 35 % en poids rapporté au poids de fénofibrate.

Le mélange pulvérulent constitué par le fénofibrate et les excipients précités est granulé par exemple dans un mélangeur à pales ou tout autre appareil permettant d'obtenir un granulé, au moyen d'une solution liante comprenant avantageusement de la polyvinylpyrrolidone dans l'eau. Pour cette granulation, on utilise de préférence une polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire moyen compris entre 25000 et 100000. Le granulat obtenu est ensuite calibré par passage au travers d'une grille dont l'ouverture de maille est avantageusement de 1 à 2,5 mm, puis séché, de préférence dans un séchoir granulateur à lit fluidisé.

Le granulé sec ainsi obtenu peut être ensuite mélangé à une phase externe solide constituée d'agents de formulation tels que des agents lubrifiants, des agents d'écoulement, des liants ou des agents de désintégration. Parmi ces agents, on préfère la polyvinylpyrrolidone réticulée qui accélère la désintégration du comprimé en milieu aqueux et/ou le stéarate de magnésium qui permet la lubrification du mélange.

Les excipients constituant la phase externe du granulat sont généralement présents en une quantité correspondant à environ 5 à 25 % et préférentiellement de 8 à 15 % du poids de fénofibrate.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la phase externe comprend de la polyvinylpyrrolidone réticulée en tant qu'agent de désintégration, avantageusement en une quantité en poids de 6 à 18 % et préférentiellement 10 à 14 %, rapportée au poids de fénofibrate.

5 D'une façon générale, la polyvinylpyrrolidone réticulée, encore dénommée crosprovidone, présente un réseau polymérique branché avec des masses moléculaires supérieures à 1 000 000.

Le mélange du granulât et de ces excipients est avantageusement homogénéisé par exemple dans un mélangeur à pales à axe horizontal ou
10 vertical. Le mélange ainsi obtenu est ensuite transformé en comprimés calibrés pour contenir unitairement 50 à 250 mg de fénofibrate, chaque comprimé pesant ainsi entre environ 100 et 500 mg. L'opération de compression est conduite à l'aide d'une machine alternative ou, préférentiellement, rotative équipée de poinçons dont le diamètre est de
15 l'ordre de 5 à 12 mm, préférentiellement 8 à 10 mm, de façon à obtenir des comprimés de petite taille.

Les comprimés ainsi obtenus peuvent être utilisés directement en thérapeutique, mais, compte tenu du caractère hydrophile de certains excipients, il est préférable, dans le but d'assurer une meilleure
20 conservation du médicament, d'enrober les comprimés à l'aide d'un vernis protecteur de préférence à base de polymères hydrodispersibles. Néanmoins ce pelliculage n'est pas indispensable, la bonne conservation du comprimé pouvant être assurée par d'autres moyens comme par exemple par un conditionnement limitant les échanges de vapeur d'eau
25 avec l'extérieur. Le pelliculage peut être réalisé de façon classique, selon des procédés connus de l'homme de l'art, par exemple par pulvérisation d'une solution de polymère filmogène sur les comprimés placés dans une turbine. Ce pelliculage permet également, le cas échéant, de colorer les comprimés par ajout d'un pigment coloré à la solution de polymère de
30 pelliculage.

L'exemple de préparation suivant, ainsi que les résultats d'études cliniques obtenus permettront de mieux apprécier l'objet de l'invention.

Exemple 1

a) Préparation du comicronisat de fénofibrate :

35 On mélange 6,8 kg de fénofibrate cristallisé et 238 g de laurylsulfate de sodium dans un mélangeur à palettes à axe horizontal pendant 6

mn, puis ce mélange homogène est broyé finement dans un microniseur à jet d'air de façon à obtenir un co-micronisat dont la taille moyenne des particules est de l'ordre de 5 à 10 μm .

b) Préparation du granulat de phase interne

5 On charge 7,038 kg du comicronisat obtenu selon la préparation ci-dessus, 2,312 kg d'amidon prégélatinisé (référence LYCATAB[®] PGS commercialisé par la société ROQUETTE) et 1,190 kg de cellulose microcristalline (référence AVICEL[®] PH 102 de la société FMC Corp.) dans un mélangeur à palettes à axe horizontal (LÖDIGE) et on
10 mélange ces poudres pendant 3 minutes. Le mélange est ensuite granulé dans le mélangeur par pulvérisation d'une solution de polyvinylpyrrolidone obtenu à partir de 357 g de PVP (référence Kollidon K30 commercialisé par la société BASF) et 3,625 l d'eau purifiée. Le granulé ainsi obtenu est calibré par passage sur un
15 granulateur oscillant (ERWEKA) équipé d'une grille dont l'ouverture de maille est 2,5 mm. Le granulé ainsi tamisé est ensuite transféré dans un sécheur à lit fluidisé et séché par passage d'air à 50-60 °C.

c) préparation du mélange à comprimer

On mélange 10,897 kg du granulé obtenu selon le procédé ci-dessus,
20 833 g de polyvinylpyrrolidone réticulée (référence POLYPLASDONE[®] XL 10 commercialisé par la société GAF) et 170 g de stéarate de magnésium dans un mélangeur à palettes à axe horizontal (LÖDIGE), pendant 6 à 10 minutes. On obtient ainsi le granulé mélangé à la phase externe, prêt pour la compression.

25 d) préparation des comprimés

Le mélange obtenu ci-dessus est comprimé dans une machine rotative équipée sur 6 postes de poinçons 10R10. Le réglage est effectué de façon à obtenir des comprimés dont la masse unitaire est de 350 mg, ce qui correspond à un dosage de 200 mg de fénofibrate par comprimé. Les comprimés obtenus présentent une dureté d'environ
30 89N.

e) pelliculage

Les comprimés obtenus selon l'opération ci-dessus sont placés dans une turbine en acier inoxydable (ERWEKA) équipée d'un pistolet de pulvérisation, d'une ventilation soufflante à air chaud et d'une
35 aspiration. La rotation de la turbine est réglée sur 16 tours/mn et on

pulvérise une solution de 75 g de polymère filmogène (référence OPADRY OYS® commercialisé par la société COLORCON) dans 1,425 kg d'éthanol à 80 %. La pulvérisation dure environ 2 heures. Les comprimés pelliculés obtenus sont ensuite refroidis et conditionnés.

5 Chaque comprimé présente un diamètre de 10 mm et un poids d'environ 360 mg, pour un dosage de 200 mg de fénofibrate.

Exemple 2

- a) Préparation du granulat de phase interne
- On mélange pendant environ 6 minutes, dans un mélangeur à axe horizontal (LÖDIGE), :
- 10 - 3,4 kg de fénofibrate micronisé (diamètre moyen des particules : 7 µm)
- 1,156 kg d'amidon pré-gélatinisé (LYCATAB® PGS)
- 0,595 kg de cellulose microcristalline (AVICEL® PH 102).
- 15 Ce mélange est ensuite granulé dans le mélangeur par pulvérisation d'une solution de 178,5 g de polyvinylpyrrolidone (KOLLIDON K 30) et 119 g de polysorbate 80 (TWEEN® 80 obtenu auprès de la société Uniqema) dans 1,813 l d'eau purifiée. La pulvérisation dure environ 30 mn. Le granulé obtenu est calibré par passage sur un granulateur oscillant (ERWEKA) équipé d'une grille de 2,5 mm d'ouverture de
- 20 maille. Le granulé tamisé est ensuite séché dans un sécheur à lit fluidisé (GLATT) avec une température d'introduction d'air de 50-60°C.
- b) Préparation du mélange à comprimer
- On mélange 1,859 kg du granulat obtenu selon le procédé ci-dessus,
- 25 142 g de polyvinylpyrrolidone réticulée (référence POLYPLASDONE® XL 10 commercialisé par la société GAF) et 29 g de stéarate de magnésium dans un mélangeur à palettes à axe horizontal (LÖDIGE), pendant 6 minutes. On obtient ainsi le granulé mélangé à la phase externe, prêt pour la compression.
- 30 c) préparation des comprimés
- Le mélange obtenu ci-dessus est comprimé dans une machine alternative équipée d'un poinçon 10R10. Le réglage est effectué de façon à obtenir des comprimés dont la masse unitaire est de 350 mg, ce qui correspond à un dosage de 200 mg de fénofibrate par
- 35 comprimé. Les comprimés obtenus présentent une dureté d'environ 89N.

d) pelliculage

Les comprimés obtenus selon l'opération ci-dessus sont placés dans une turbine en acier inoxydable équipée d'un pistolet de pulvérisation, d'une ventilation soufflante à air chaud et d'une aspiration. La rotation
5 de la turbine est réglée sur 16 tours/mn et on pulvérise une solution de 12,8 g de polymère filmogène (référence OPADRY OYS®) dans 243 g d'éthanol à 80 %. La pulvérisation dure environ 1 heure. Les comprimés pelliculés obtenus sont ensuite refroidis et conditionnés. Chaque comprimé présente un diamètre de 10 mm et un poids
10 d'environ 360 mg, pour un dosage de 200 mg de fénofibrate.

Exemple comparatif

A titre de comparaison, on a aussi préparé un lot de comprimés de fénofibrate en suivant un protocole classique pour l'homme du métier,
15 dans lequel les excipients constituant la phase interne de la préparation 1b de l'exemple 1 ci-dessus ont été remplacés par 2,550 kg de lactose, 952 g de carboxyméthylamidon sodique et 595 g de cellulose microcristalline, et en utilisant, en tant qu'excipients de la phase externe de la préparation 1c 238 g de PVP XL10 et 170 g de stéarate de magnésium ; la compression
20 et le pelliculage ayant été réalisés de façon analogue à la fabrication de l'exemple 1, avec un dosage de 200 mg de fénofibrate pour un comprimé de 360 mg pelliculé. Les comprimés obtenus présentent une dureté d'environ 72 à 75 N.

Etude pharmacocinétique

25 Les comprimés selon l'exemple 1 de l'invention, ainsi que les comprimés obtenus selon l'exemple comparatif ont été évalués d'un point de vue pharmacocinétique au cours d'études cliniques sur homme sain.

La première étude a été conduite sur 6 sujets afin de comparer les gélules LIPANTHYL® 200M (formulation commercialisée en France) et les
30 comprimés obtenus selon l'exemple comparatif. Le traitement a été administré, par voie orale, 30 mn après le petit déjeuner et l'efficacité du traitement a été évaluée par dosage du taux d'acide fénofibrique dans le sérum en fonction du temps. Ces mesures ont permis de calculer l'aire sous courbe (AUC 0-∞), la concentration maximale atteinte (Cmax), le
35 temps correspondant à cette concentration maximale (Tmax) ainsi que la

demi-vie du produit ($T_{1/2}$). Les résultats obtenus sont notés dans le tableau suivant :

Tableau I

	AUC _{0-infini} ($\mu\text{g}/\text{ml.h}$)	C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (heure)	T $\frac{1}{2}$ (heure)
Comprimé comparatif	102.7	5.36	4.2	20.3
LIPANTHYL 200M	137.2	8.50	4.7	18.7
IC 90% log 1/2	0.63 – 0.88	0.53 – 0.74	-	-
Conclusion	Non bioéquivalent	Non bioéquivalent	-	-

5 IC est l'intervalle de confiance.

Cette première étude montre que le comprimé selon l'exemple comparatif, bien que comprenant la même quantité de fénofibrate n'est pas bioéquivalent à la gélule LIPANTHYL[®] 200M et présente une biodisponibilité inférieure.

10 La seconde étude, conduite dans des conditions analogues à l'étude précédente sur 9 sujets, a permis de comparer le comprimé de l'exemple 1 selon l'invention et la gélule de LIPANTHYL[®] 200 M. Les résultats sont reportés dans le tableau II suivant :

15

Tableau II

	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}/\text{ml.h}$)	C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (heure)	T $\frac{1}{2}$ (heure)
LIPANTHYL [®] 200M	113.8	6.97	3.9	19.90
Comprimé Exemple 1	115.1	6.86	4.5	18.4
IC 90% 2/1	0.95 – 1.08	ANOVA NS		
Conclusion	1 et 2 bioéquivalents		-	-

t : temps du dernier point quantifiable

Ces résultats montrent des valeurs très proches pour les 2 formes galéniques, qui sont significatives d'une bioéquivalence de ces deux formules contenant chacune 200 mg de fénofibrate.

Les comprimés obtenus selon les exemples 1 et 2 selon l'invention ont été comparés sur le plan de leur vitesse de dissolution. Pour ce test on a utilisé les comprimés non pelliculés et on a mesuré la quantité de fénofibrate dissous en fonction du temps, dans une solution 0,02M de laurylsulfate de sodium, à une température de 37°C, placée dans l'appareil dissolutest et sous une agitation réglée à 100 tours/mn ; selon ce protocole, les comprimés obtenus selon les exemples 1 et 2 présentent les profils de dissolution reportés dans le tableau III (les résultats sont exprimés en pourcentage de fénofibrate dissous, calculé par rapport à la quantité totale contenue dans le comprimé).

TABLEAU III

Temps (mn)	Exemple 1	Exemple 2
0	0	0
10	37,1	44,8
20	63,1	69,1
30	74,1	77,5
40	79,6	82,6
50	83,9	85,6
60	86,2	88,1

Les valeurs obtenues montrent des profils de dissolution tout à fait semblables, significatifs d'une équivalence des deux comprimés.

Les comprimés selon l'invention permettent donc d'obtenir une efficacité de traitement équivalente à celle des gélules LIPANTHYL® 200M avec les avantages de supprimer la présence de la gélatine de la gélule, de proposer une unité de prise plus compacte et plus facile à avaler et enfin de permettre une cadence de production supérieure à celle des gélules.

Ces comprimés sont utilisables de façon analogue aux gélules de LIPANTHYL® 200 M pour traiter les hypercholestérolémies et les hypertriglycéridémies.

REVENDEICATIONS

1. Comprimé de fénofibrate caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression d'un mélange comprenant :
 - 5 a) un granulat contenant :
 - 1 à 5% d'un agent tensioactif ;
 - du fénofibrate micronisé ;
 - au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des
 - 10 disaccharides en C₁₂ ;ledit granulat étant obtenu par granulation du mélange à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone
 - b) de la polyvinylpyrrolidone réticulée
 - c) éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification,
 - 15 la quantité de fénofibrate étant supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au du poids du comprimé.
2. Comprimé de fénofibrate selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent tensioactif précité utilisé pour l'obtention du granulat est solide et se présente sous forme d'un comicronisat avec le fénofibrate.
- 20 3. Comprimé de fénofibrate selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'agent tensioactif précité utilisé pour l'obtention du granulat est présent dans la solution de granulation contenant la polyvinylpyrrolidone.
4. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il contient entre 50 et 250 mg de fénofibrate.
- 25 5. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'agent tensioactif est le laurylsulfate de sodium.
6. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'un des excipients solides précité est l'amidon prégélatinisé, qui est présent en une quantité en poids de 15 à 40 % du
- 30 poids du fénofibrate.
7. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'un des excipients est la cellulose microcristalline, qui est présent en une quantité en poids de 5 à 30 % du poids du fénofibrate.

8. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la polyvinylpyrrolidone présente un poids moléculaire moyen de l'ordre de 25000 à 100000.

9. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 8,
5 caractérisé en ce que la polyvinylpyrrolidone réticulée est présente en une quantité en poids de 6 à 18 % et de préférence de 10 à 14 % du poids du fénofibrate.

10. Comprimé de fénofibrate selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il présente un pelliculage d'un vernis protecteur de
10 préférence à base de polymère hydrodispersible.

11. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique de fénofibrate sous forme d'un comprimé administrable par voie orale, caractérisé en ce qu'il comprend :

- la comicronisation d'une quantité efficace de fénofibrate et d'un
15 agent tensio-actif solide, lequel est utilisé en une quantité comprise entre 1 et 5 % en poids rapportée au poids du fénofibrate ;

- le mélange sous forme de poudres, du produit ainsi obtenu avec au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂ ;

20 - la granulation du mélange de poudres ainsi obtenu à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone ;

- le mélange du granulat ainsi obtenu avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée et éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification ; étant précisé que la quantité de fénofibrate est supérieure à 50 % en
25 poids, exprimée par rapport au poids du comprimé ;

- la compression du mélange ainsi réalisé ; et

- éventuellement le pelliculage du comprimé ainsi obtenu par un vernis protecteur, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

12. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique de
30 fénofibrate sous forme d'un comprimé administrable par voie orale, essentiellement caractérisé en ce qu'il comprend :

- le mélange, sous forme de poudres, de fénofibrate micronisé avec au moins un excipient solide choisi parmi l'amidon, la cellulose ou leurs dérivés, à l'exception des disaccharides en C₁₂ ;

35 - la granulation du mélange de poudres ainsi obtenu à l'aide d'une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone et d'un agent tensioactif, ledit

agent tensioactif étant en une quantité comprise entre 1 et 5 % en poids par rapport au poids du fénofibrate;

- le mélange du granulat ainsi obtenu avec de la polyvinylpyrrolidone réticulée et éventuellement des agents d'écoulement ou de lubrification ;

5 étant précisé que la quantité de fénofibrate est supérieure à 50 % en poids, exprimée par rapport au poids du comprimé ;

- la compression du mélange ainsi réalisé ; et

- éventuellement, le pelliculage du comprimé ainsi obtenu par un vernis protecteur, de préférence à base de polymère hydrodispersible.

10 13 Procédé selon l'une des revendications 11 ou 12, caractérisé en ce que la polyvinylpyrrolidone réticulée est utilisée en une quantité comprise entre 6 et 18 %, de préférence entre 10 et 14 % en poids, rapportée au poids du fénofibrate.

14. Procédé selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisé en ce
15 que le(les) excipient(s) solide(s) précité(s) est(sont) utilisé(s) en une quantité comprise entre 5 et 40 %, de préférence entre 10 et 35 % en poids, rapportée au poids du fénofibrate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/00245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/215 A61K9/20 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 31361 A (LABORATOIRES FOURNIER) 23 July 1998 (1998-07-23) cited in the application claims 1-5,7,8 page 6, line 21 -page 7, line 2 page 7, line 20 - line 35 page 8, line 16 - line 24 -----	1-5,7, 9-13
A	EP 0 793 958 A (DURACHEMIE) 10 September 1997 (1997-09-10) cited in the application the whole document -----	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 July 2002

Date of mailing of the international search report

09/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/00245

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9831361	A	23-07-1998	FR 2758459 A1	24-07-1998
			AU 731964 B2	05-04-2001
			AU 5336798 A	07-08-1998
			BR 9806738 A	29-02-2000
			CA 2219475 A1	17-07-1998
			CZ 9902535 A3	17-11-1999
			EE 9900296 A	15-02-2000
			EP 0952829 A1	03-11-1999
			HU 0000808 A2	28-12-2000
			WO 9831361 A1	23-07-1998
			JP 2001511156 T	07-08-2001
			NO 993519 A	16-09-1999
			NZ 336462 A	29-09-2000
			PL 334748 A1	13-03-2000
			SK 96299 A3	14-08-2000
			TR 9901660 T2	21-09-1999
			US 6074670 A	13-06-2000
			US 6277405 B1	21-08-2001
			US 2002009496 A1	24-01-2002
			ZA 9800324 A	12-08-1998
EP 793958	A	10-09-1997	DE 19608750 A1	11-09-1997
			EP 0793958 A2	10-09-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/00245

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/215 A61K9/20 A61K9/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 31361 A (LABORATOIRES FOURNIER) 23 juillet 1998 (1998-07-23) cité dans la demande revendications 1-5,7,8 page 6, ligne 21 - page 7, ligne 2 page 7, ligne 20 - ligne 35 page 8, ligne 16 - ligne 24 -----	1-5,7, 9-13
A	EP 0 793 958 A (DURACHEMIE) 10 septembre 1997 (1997-09-10) cité dans la demande le document en entier -----	1-13



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/07/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/00245

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9831361	A	23-07-1998	FR 2758459 A1	24-07-1998
			AU 731964 B2	05-04-2001
			AU 5336798 A	07-08-1998
			BR 9806738 A	29-02-2000
			CA 2219475 A1	17-07-1998
			CZ 9902535 A3	17-11-1999
			EE 9900296 A	15-02-2000
			EP 0952829 A1	03-11-1999
			HU 0000808 A2	28-12-2000
			WO 9831361 A1	23-07-1998
			JP 2001511156 T	07-08-2001
			NO 993519 A	16-09-1999
			NZ 336462 A	29-09-2000
			PL 334748 A1	13-03-2000
			SK 96299 A3	14-08-2000
			TR 9901660 T2	21-09-1999
			US 6074670 A	13-06-2000
			US 6277405 B1	21-08-2001
			US 2002009496 A1	24-01-2002
			ZA 9800324 A	12-08-1998
EP 793958	A	10-09-1997	DE 19608750 A1	11-09-1997
			EP 0793958 A2	10-09-1997